

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

596

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph NEUMANN

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 27 Mai 1927 à Lugoj (Roumanie)*

**Contribution à l'étude
de l'allergie tuberculinique
et de l'immunité chez le cobaye**

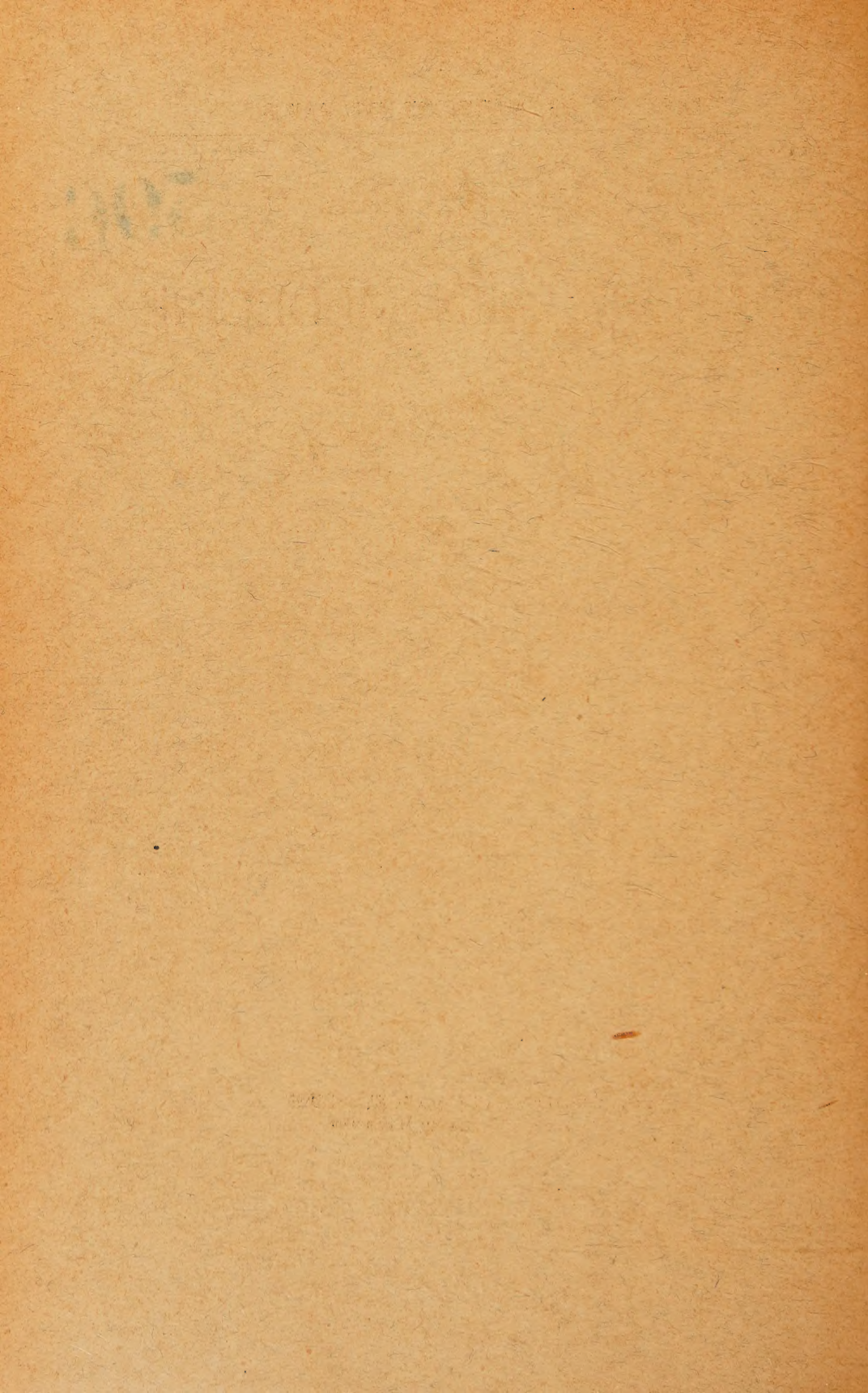
*(Primo-inoculation pratiquée avec des bacilles de Koch
morts enrobés ou émulsionnés dans la paraffine ou
des huiles végétales).*

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNE
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1937



THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR
Joseph NEUMANN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 27 Mai 1927 à Lugoj (Roumanie)

**Contribution à l'étude
de l'allergie tuberculinique
et de l'immunité chez le cobaye**

*(Primo-inoculation pratiquée avec des bacilles de Koch
morts enrobés ou émulsionnés dans la paraffine ou
des huiles végétales).*

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1937

I. — PROFESSEURS

LE DOYEN.....

G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFNEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale... .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.

MM.	
LACOMME	Pathologie médicale.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Obstétrique.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
MI J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anat. pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TROISIER	Pathol. expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol. chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Physiologie.
BUSQUET	Pathologie chirurgic.
CHAILLEY-BERT	Pharmacologie.

MM.	
LEROUX	Anat. pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY- RADOT	
SÉZARY	

MM	
BASSET	Clinique Chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ARRIÈRE GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR S. HERZOG

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR PH. NEUMANN

A LA MÉMOIRE DE MES ONCLES
LE PROFESSEUR DOCTEUR J. NEUMANN
ET LE DOCTEUR M. NEUMANN

A MA MÈRE ET A MA SŒUR

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérold

*En témoignage de notre profond respect et
de notre gratitude pour le très grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR EDOUARD RIST

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Laennec

Qui toujours nous a témoigné une si affectueuse sympathie pendant notre externat.

Nous le prions de trouver ici un faible témoignage des droits qu'il a acquis à notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR ANSELME SCHWARTZ

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien Honoraire des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre reconnaissance pour tout ce que nous devons à son enseignement clinique et en remerciement du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours manifesté.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR RAOUL BOULIN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR LEVY-SOLAL

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

En remerciement pour son enseignement.

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE L'HOPITAL ST-JACQUES DE BESANÇON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS
MM. GUILLAIN, HUARD, FREDET, LESNÉ,
OBERLIN

A M. LE DOCTEUR E. COULAUD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Laboratoire de l'Hôpital Laennec
et du Dispensaire Léon Bourgeois

*Qui, après nous avoir témoigné tant de solli-
citude nous inspira le sujet de cette thèse.*

*Nous le prions de croire à notre profonde
reconnaissance.*

A MM. LES DOCTEURS

ARNAUD, BERNOU, BRISSAUD, HAUTEFEUILLE,
PELLISSIER, WALSER

A M. LE DOCTEUR A. LEMAIRE

Professur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*En reconnaissance des soins qu'il m'a pro-
digués, l'an dernier, au cours de ma
grave maladie.*

MEIS ET AMICIS

Externat

1931 :

M. le Professeur Agrégé Docteur SCHWARTZ
(Hôpital Necker).

1932-1933 :

M. le Docteur E. RIST
(Hôpital Laennec).

1933-1934 :

M. le Professeur Agrégé Docteur BOULIN
(Hôpital de la Pitié).

M. le Professeur Agrégé LÉVY-SOLAL
(Hôpital Saint-Antoine).

1934-1935-1936 :

M. le Docteur E. RIST
(Hôpital Laennec).

INTRODUCTION

Il est d'un intérêt primordial, dans l'étude expérimentale de la tuberculose, de créer un état allergique à la tuberculine qui soit à la fois *important et durable*.

Il serait particulièrement intéressant d'obtenir l'allergie avec une toute autre matière que le bacille tuberculeux vivant et virulent.

On sait que l'introduction dans l'organisme de substances protéiques provenant de corps bacillaires et du milieu de culture, ne provoque pas chez l'animal d'état allergique. Les réactions observées procéderaient plutôt du type anaphylactique, si on considère leur apparition précoce et leur caractère fugace (Boquet, Sandor, Zinsser).

De nombreuses expériences ont été consacrées à la question de l'allergie obtenue par inoculation de germes morts ou avirulents, mais il faut avouer qu'il est plus séduisant d'utiliser les bacilles morts. Dans ce cas, en effet, la question de la virulence ne peut plus prêter à discussion.

Toutefois, l'hypersensibilité que provoque l'introduction dans l'organisme, de bacilles morts, est d'ordre passager.

Les expériences effectuées par de nombreux auteurs concordent sur ce point.

D'après Pétroff, le cobaye devient rapidement allergique — parfois dès le cinquième jour — si on lui injecte 12 mgr. 5 à 37 mgr. 5 de bacilles morts (pesés à l'état sec et tués à la température de 60° — 100° — 120°). Dans ces cas, la sensibilité des animaux à la tuberculine persiste au moins pendant trois mois.

D'après Crawford, l'allergie ne se manifesterait que vers le 15^e jour. Pendant une période pouvant être évaluée entre 10 et 18 semaines, l'allergie reste importante, puis disparaît vers la 20^e semaine, après s'être affaiblie progressivement.

M. Coulaud a étudié, en 1923, chez le lapin, l'allergie tuberculinique consécutive à une injection intra-veineuse de suspensions aqueuses de bacilles morts. C'est par l'élévation thermique que provoque une injection intra-veineuse de tuberculine diluée, que M. Coulaud a pu apprécier le degré de l'allergie obtenue. Les émulsions peu homogènes de bacilles morts déterminant des tubercules de plus gros volume produisaient une allergie plus importante que les

suspensions microbiennes parfaites, celles-ci donnant lieu à de multiples follicules microscopiques.

Récemment, M. Boquet a étudié la question et a insisté tout particulièrement sur l'intérêt que présente la mesure précise des réactions intradermiques.

De l'ensemble de ces travaux, il ressort :

1° que *l'intensité* de l'allergie dépend de l'importance des lésions déterminées par les bacilles morts ;

2° que la *durée* de l'allergie est liée à la présence continue dans l'organisme de corps bacillaires. Afin d'empêcher une trop rapide disparition des bacilles inoculés, on a imaginé de les incorporer dans un excipient non résorbable.

C'est M. H. Vallée qui est le premier à avoir compris l'importance des excipients non résorbables en matière de tuberculose expérimentale. M. Vallée a, dès 1923, utilisé l'huile de vaseline comme vecteur de bacilles tuberculeux virulents. Il a entrevu à cette même époque tout le parti qu'on pouvait tirer des réactions obtenues au moyen de bacilles *morts* enrobés dans des excipients non résorbables. Il a émis, en outre, l'opinion qu'une telle méthode pourrait trouver son application dans la vaccination humaine.

En 1923, M. Coulaud a entrepris de provoquer l'allergie au moyen de bacilles tués par la chaleur. Cette expérience avait alors pour but de démontrer que les lésions importantes s'accompagnent d'allergie importante. A cet effet, M. Coulaud a injecté à ses lapins, par voie intra-veineuse, une suspension en huile végétale de bacilles morts. L'allergie obtenue par cette méthode se révéla infiniment supérieure à celle obtenue au moyen d'émulsion aqueuse. Soumis à l'épreuve thermique tuberculinique, les lapins préparés par l'injection huileuse accusaient une élévation de température variant entre 1°3 et 2°3, alors qu'avec le procédé de l'émulsion à l'eau, il n'était enregistré qu'une élévation thermique de 1°4 maximum.

Toutefois, dans cet état d'allergie, l'injection massive de tuberculine par voie intra-veineuse n'était pas susceptible de tuer l'animal.

En 1934, M. Coulaud a réussi à rendre allergiques des lapins et des cobayes auxquels il avait injecté des bacilles morts enrobés dans la paraffine (bacilles tués à la température de 120° après un séjour d'une demi-heure dans l'autoclave — le point de fusion de la paraffine variait entre 44° et 54° — dose utilisée: 1 à 5 cgr. de bacilles morts, pesés à l'état humide).

L'allergie tuberculinique débute chez ces ani-

inaux 20 à 30 jours environ après l'introduction des bacilles. Le point de fusion de la paraffine variable suivant la teneur en huile de vaseline, ainsi que la provenance des bacilles, sont des éléments qui ne semblent pas comporter une importance particulière.

« L'intradermoréaction à la tuberculine revêt chez les cobayes un caractère d'intensité considérable pouvant donner lieu à des escarres de dimensions exceptionnelles, soit à une infiltration des téguments tellement importante qu'elle peut déterminer la formation d'une masse indurée de 2 cm. de diamètre. »

L'infection d'épreuve a permis de faire des constatations intéressantes. Malgré l'hypersensibilité tuberculinique exceptionnelle, les animaux d'expérience ne se trouvent immunisés que d'une façon *très* relative. Au moment de l'apparition de l'allergie, cette immunité est à son état maximum; elle baisse ensuite, tandis que l'allergie persiste indéfiniment.

En 1935, M. Saenz a publié les résultats de ses expériences sur l'allergie déterminée par des bacilles morts. Cet auteur utilise l'huile de vaseline comme vecteur de bacilles morts. Des réactions allergiques intenses, parfois même hémorragiques, ont été obtenues. La période antiallergique a été de courte durée.

M. Saenz a inoculé aux cobayes, par voie sous-

cutanée, 1 cgr. de bacilles morts suspendus dans l'huile de vaseline. Dans une autre série d'expériences, il a réalisé des injections intrabronchiques. La quantité de bacilles suspendus dans l'huile de vaseline et introduits par cette dernière voie varie de 1 à 3 cgr. Afin d'éprouver la sensibilité dermique des animaux préparés dans ces conditions, M. Saenz a utilisé 0 cm³ 1 de tuberculine brute diluée au 1/10°.

L'allergie débute rapidement, parfois même dès le 15° jour. Tous les animaux présentent une cutiréaction hémorragique entre le 21° et le 27° jour. Au contraire, les témoins préparés par des injections de bacilles morts en suspension aqueuse accusent une réaction insignifiante, n'apparaissant qu'aux environs des 31°, 60°, 80° jours. Dans une deuxième série d'expériences, M. Saenz a utilisé des souches aviaires et leurs variantes R. et S. Il a pu observer que la variante R. fait apparaître des cutiréactions nécrotiques dès le 8° jour. Pour obtenir le même résultat au moyen de la variante S., un délai de 30 jours a été nécessaire. A partir de ce moment, les réactions sont absolument identiques quant à leur intensité.

Les observations de M. Saenz ne font que confirmer les expériences de M. Coulaud. Il apparaît donc que l'injection de bacilles morts dans un excipient non résorbable, tels que les hydrocarbures, provoque un état d'allergie intense et durable.

Nous tenterons d'examiner maintenant les réactions que provoquent les *substances non résorbables*, et en particulier les hydrocarbures tels que la paraffine et l'huile de vaseline, lorsque celles-ci sont introduites par voie d'injection dans l'organisme.

On doit à Daremberg, la première expérience en la matière. Cet auteur pratiqua sur un lapin une injection sous-cutanée d'huile de pétrole brut. Quelques jours plus tard, le tissu cellulaire sous-cutané présentait des traînées noirâtres, les ganglions étaient marqués de taches noires, une embolie existait au niveau du parenchyme pulmonaire.

A la suite des travaux de Gernusy, dès le début du siècle, la paraffine, tant solide que liquide, trouve son application en matière de chirurgie esthétique. L'huile de vaseline est, par ailleurs, utilisée comme excipient mercuriel.

Comme conséquence de ces applications thérapeutiques, les « *paraffinomes* » font leur apparition.

Les « *vaselinomes* » surviennent dans la période de la guerre et d'après-guerre, l'huile de vaseline étant à cette époque utilisée comme excipient du camphre.

Nous examinerons maintenant les *réactions provoquées dans les tissus* par les hydrocarbures.

En général, le tissu réagit par une inflammation aseptique qui conduit à l'enkystement.

L'huile de vaseline est divisée et forme une multitude de microkystes. Ces derniers sont entourés d'une gangue fibreuse dont la couche la plus interne tapisse la cavité sans aucune brèche. Autour de cette couche, les cellules conjonctives se trouvent aplaties et, comme elles sont placées de bout en bout, elles prennent un aspect endothélial (Mock et Wander cités par Leclavetine). De nombreuses cellules présentent un protoplasma altéré et des noyaux vacuolaires (R. Leclavetine). On trouve également des macrophages et des cellules géantes. D'après Piechaud, les cellules géantes se constituent peu après l'injection de la paraffine, parfois dès le premier jour. Mais on n'observe jamais de gouttelettes graisseuses à l'intérieur des noyaux (G. Brissy). Cette réaction se caractérise, au dire de tous les auteurs, par l'absence de phagocytose.

Les lésions se présentent sous un aspect variable suivant qu'elles ont été provoquées par l'introduction chirurgicale de *paraffine froide* ou par une injection de *paraffine chaude*.

La paraffine froide, découpée sous la forme d'un petit cube que l'on introduit chirurgicalement sous la peau, n'est pas altérée. L'examen pondéral a

permis de constater qu'au bout de quelques mois la paraffine était restée intacte (Sakurane).

L'injection à chaud détermine une réaction intense. On peut supposer qu'au contact de la paraffine, les cellules et les liquides intercellulaires subissent une altération capable de déclencher un appel considérable de leucocytes (Stein). On sait, qu'une fois refroidie, la paraffine se fendille facilement. Les macrophages et les cellules géantes, à la faveur de cet état, s'insinuent entre les interstices et forment à l'intérieur du bloc des multiples logettes. La prolifération tissulaire est parfois d'une telle intensité, que certains auteurs ont pu croire à une résorption de la paraffine par substitution de tissu conjonctif.

Les hydrocarbures, tout en étant des corps étrangers, se comportent dans l'organisme d'une façon particulière. Liquides ou facilement morcelés, ils se déplacent vers les *ganglions lymphatiques* correspondant à l'injection. Dans cet ordre d'idée, il n'est pas sans intérêt de noter, que les ganglions envahis peuvent présenter des lésions pareilles à celles que révèle l'examen histologique de la lésion primitive.

En dehors de cette migration ganglionnaire, on observe des déplacements massifs. On s'est demandé si ces déplacements n'empruntaient pas les voies lymphatiques. Mais l'examen histologique a démon-

tré que ces déplacements massifs s'effectuent dans les *espaces intercellulaires*. Il semble donc, en l'occurrence, qu'il s'agisse d'une véritable *migration*.

Dans certains cas, la paraffine est susceptible de provoquer des lésions dans des *régions éloignées* du point d'introduction. C'est ainsi que Comstock, utilisant pour ses expériences une paraffine dont le point de fusion était de 37° 38°, a vu mourir d'embolie tous ses lapins. De même, Juckuff a décelé la présence de particules de paraffine dans la rate et le foie des animaux ayant servi à des expériences.

Il résulte de ces travaux, que les hydrocarbures introduits dans l'organisme sont capables de provoquer des *lésions durables*. D'autre part, la fragmentation ayant pour effet de multiplier le point de contact avec les tissus environnants, la réaction cellulaire embrasse, de ce fait, une *surface importante*.

La propension à la migration constitue toujours un inconvénient certain.

Nous allons maintenant examiner les réactions cellulaires que provoquent les *bacilles morts* enrobés dans les hydrocarbures.

L'étude histologique des lésions consécutives à l'injection à chaud a montré un début de réaction tissulaire absolument identique, que la paraffine con-

tienne ou non des bacilles morts. Par la suite, la substance injectée subit une véritable fonte caséuse. Cette évolution conduit à la formation d'un abcès froid enkysté, qui persiste indéfiniment. Rarement l'abcès s'ouvre à la peau, exceptionnellement, il fuse dans les tissus.

Les parois de cet abcès sont formées par des cellules endothéliales et géantes, une coloration spéciale peut y mettre en évidence de nombreux bacilles à morphologie intacte.

L'huile de vaseline se disperse sous la poussée de l'injection dans les espaces intercellulaires. Les réactions tissulaires, favorisées dans le temps et dans l'espace, s'exercent dès le début sur une grande surface, et en l'absence de la phase de morcellement que l'on observe avec la paraffine. Ainsi s'expliquerait la diminution de la période antiallergique observée par M. Saenz.

La rapidité de l'apparition de l'allergie est fonction du point de fusion de la paraffine. Bien entendu l'huile de vaseline donne lieu à une allergie plus précoce que la paraffine fusible à 40°, 42°, et plus précoce encore que la paraffine fusible à 56°.

Si la paraffine contenant des bacilles morts est introduite à froid, après une incision de la peau, elle n'entraîne que des faibles réactions tissulaires. Le cobaye ainsi préparé ne devient pas allergique.

Nous avons exposé, jusqu'à présent, l'action des bacilles morts introduits dans des excipients qui déterminent des lésions durables. Nous allons aborder maintenant l'étude des réactions suscitées par l'emploi d'excipients que l'organisme est susceptible de résorber et dont la *résorption est lente*. Les huiles saponifiables, et en particulier les huiles végétales, nous paraissent posséder pour cet objet les qualités requises.

De même que pour les hydrocarbures, on doit à Daremberg les premières expériences faites à ce sujet. A la suite d'injections sous-cutanées de différentes huiles (huile de foie de morue brune, blonde, blanche, huile d'olive, de colza, de coton, de farines), cet auteur a retrouvé les substances injectées dans la cavité péritonéale. Les injections répétées de ces huiles sont capables d'entraîner la mort de ces animaux, et plus spécialement celle du cobaye.

Ménétrier et Bouchard se sont attachés à l'étude des phénomènes d'absorption.

Leurs travaux ont montré que les graisses saponifiables sont complètement résorbées par l'organisme à tel point qu'il ne reste plus, au bout de cinq mois environ, de traces histologiques.

MM. E. et M.-T. Lagrange ont préconisé l'emploi de la lanoline. Mais en dépit d'une forte dose (une demi-anse de platine de bacilles morts par cobaye),

ils n'ont pu obtenir de réaction positive à la tuberculine. L'utilisation des bacilles vivants a conduit de même à des résultats négatifs!

Nous rappellerons pour mémoire que des résultats aussi paradoxaux ont été obtenus par les mêmes auteurs en utilisant le taploca.

Récemment, M. Saenz s'est servi « *d'excipients gras* » comme vecteurs des bacilles de Koch. Le jaune d'œuf est apparu comme un mauvais excipient lorsqu'il s'agit de créer une forte allergie.

L'huile d'arachide, l'huile d'olive, un mélange d'huile de lanoline et d'huile d'olive, ainsi qu'une émulsion aqueuse de lanoline ont été essayés ensuite par cet auteur pour émulsionner les bacilles. Seules, l'huile d'arachide et l'huile d'olive se sont révélées des vecteurs utiles susceptibles de créer une allergie importante.

Plus heureux que E. et M.-T. Lagrange, M. Saenz est parvenu à créer une faible allergie en se servant de la lanoline comme excipient.

Les expériences dont nous ferons état dans le présent travail ont été entreprises sous la direction de M. Coulaud. Nous nous sommes proposé d'examiner les réactions allergiques à la tuberculine des cobayes préparés par une primoinoculation avec des bacilles morts enrobés dans la paraffine ou émul-

sionnés dans les huiles végétales. Nous avons retenu l'huile d'olive neutralisée, l'huile d'olive rance, l'huile de ricin.

Après avoir observé l'évolution de l'allergie tuberculinique des cobayes, nous les avons soumis à une infection d'épreuve afin d'examiner leur degré de prémunition.

TECHNIQUE ET RESULTATS DES EXPERIENCES

Nous allons dans ce qui suit exposer successivement la technique et les résultats de nos expériences :

1° TECHNIQUE DE PRIMAINOCULATION DES BACILLES DE KOCH MORTS ENROBÉS DANS LA PARAFFINE.

Les bacilles utilisés proviennent d'une souche connue cultivée sur pomme de terre et âgée de six semaines. Les bacilles sont tués à la chaleur après un séjour d'une demi-heure à l'autoclave à la température de 120°. Ils sont ensuite incorporés dans la paraffine à la dose de 2 cgr. par cm³ (pesée faite à l'état humide).

La paraffine, choisie parmi les plus pures, a un point de fusion situé entre 37° et 56° suivant sa teneur en huile de vaseline. La paraffine que nous avons utilisée pour nos expériences fond à la température de 44/46°.

Une quantité déterminée de paraffine, placée dans une capsule de porcelaine, est portée à l'ébulli-

tion (à noter que le point d'ébullition est de 300° environ). On laisse refroidir et on incorpore les bacilles lorsque la paraffine est sur le point de se solidifier. En chauffant doucement, on porte de nouveau la paraffine à l'ébullition, et on agite soigneusement avec une baguette de verre. En répétant plusieurs fois cette manœuvre, on obtient une répartition homogène des bacilles.

Par mesure de précaution, on a eu soin de tuer les bacilles dès le début de l'expérience. On a voulu se prémunir contre le risque d'éjections soudaines de paraffine bouillante entraînant une dispersion de bacilles encore vivants.

L'injection est pratiquée dans la nuque du cobaye. On pince la peau et on enfonce dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans les muscles sous-jacents une aiguille de gros calibre démontée. On a soin de chauffer la seringue avant de la remplir. Grâce à cette précaution, on injecte très facilement la paraffine à une température légèrement au-dessus du point de fusion, à 50/60° environ, tout en évitant une solidification prématurée.

La dose adoptée est de 1 cgr. de bacilles dans 1/2 cm³ de paraffine.

L'injection faite, on retire rapidement l'aiguille. Par malaxage de la peau, on empêche l'évasion de la paraffine.

2° TECHNIQUE DE LA PRIMAINOCULATION DES BACILLES DE KOCH MORTS ÉMULSIONNÉS DANS LES HUILES VÉGÉTALES.

Il est indispensable de veiller à une rigoureuse asepsie.

La préparation des bacilles est absolument identique à celle que nous venons de décrire. Une fois pesés, on les introduit dans un flacon à billes et on y ajoute quelques gouttes d'huile. En agitant le flacon, on fait rouler les billes, ce qui a pour conséquence de dissocier les bacilles. Quand la dissociation paraît suffisamment homogène, on verse à nouveau une légère quantité d'huile en ayant soin de toujours bien agiter. En recommençant cette manœuvre à plusieurs reprises, on arrive à obtenir une émulsion parfaite.

Nos primoinoculations ont été faites dans la nuque du cobaye à la dose de 1 cm³ d'huile qui contenait 1 cgr. de bacilles en suspension.

3° APPRÉCIATION DE L'HYPERSENSIBILITÉ A LA TUBERCULINE.

L'intensité de l'allergie est mesurée par l'intradermoréaction à la tuberculine brute Institut Pasteur,

On en prépare une dilution au 1/50^e dans l'eau physiologique, puis à l'aide d'une aiguille fine on en injecte une petite quantité dans le derme, qui se soulève et forme une petite papule. On arrête l'injection dès que cette papule atteint 3 mm. de diamètre. En utilisant cette technique, on arrive à éprouver tous les animaux par une même quantité de tuberculine.

On examine les réactions provoquées 24 et 48 heures après l'injection.

Cette manière de pratiquer l'intradermoréaction avec une dilution constante de tuberculine permet d'évaluer l'intensité des réactions positives, allant de la simple induration sans rougeur jusqu'à l'élimination du derme par escarre.

Pour ne pas se laisser induire en erreur par des fausses réactions (Stichreaktion), on aura soin de pratiquer des intradermoréactions concomitantes chez des cobayes neufs.

4° APPRÉCIATION DE LA PRÉMUNITION PAR INOCULATION D'ÉPREUVE.

Les inoculations d'épreuve sont pratiquées avec des bacilles vivants et virulents dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face interne de la cuisse. Après

avoir ainsi infecté les cobayes, on les surveille quotidiennement en vue de déceler le début de l'adénopathie inguinale. Si celle-ci apparaît plus tard que l'adénopathie des témoins, on est en droit de conclure à l'existence d'une vaccination relative. La constatation d'un retard plus ou moins grand permet d'évaluer le degré de la prémunition (Bruno Lange).

Cette méthode présente une certaine difficulté en ce qui concerne l'appréciation du moment où l'on peut considérer le ganglion comme atteint par infection. Cependant, elle offre l'avantage d'éviter le sacrifice prématuré des cobayes, permettant ainsi de suivre l'évolution de la maladie. Les renseignements très intéressants que procurent l'observation prolongée des animaux ainsi que la notation de leur survie ne doivent cependant pas être les seuls éléments servant à évaluer la résistance des animaux. Nombreux sont en effet les cas où un animal succombe précocement en ne présentant que des lésions insignifiantes, et en tout cas insuffisantes pour expliquer sa mort, surtout si on compare ces lésions à celles, très étendues, que l'on trouvera à l'autopsie d'un cobaye, qui lui, aura survécu d'une façon notable.

Pour éviter ces inconvénients de la méthode classique, nous avons adopté, pour la mesure de la vaccination, la méthode de Bruno Lange qui, comme

nous l'avons exposé, est basée sur l'observation du retard dans l'apparition de l'adénopathie.

5° PRIMINOCLATIONS PRATIQUÉES AVEC DES BACILLES DE KOCH ENROBÉS DANS LA PARAFFINE
(3 SÉRIES D'EXPÉRIENCES.)

1^{re} SÉRIE: 2 cobayes (60, 79)

Le 25-11-1935, on pratique une primoinoculation avec des bacilles de Koch morts, souche Bovine Vallée, enrobés dans la paraffine (technique d'inoculation habituelle exposée plus haut).

Le cobaye 60: l'allergie s'est constituée rapidement. La cutiréaction pratiquée cinq semaines après la primoinoculation s'est révélée très intense. Cette intensité est allée en augmentant. Ainsi, le 21-10-1936, vingt mois après la primoinfection, l'intensité de la réaction est devenue extraordinaire. Elle s'est manifestée sous la forme d'une escarre qui, en s'éliminant, a fait place, les jours suivants, à une ulcération à bord net, puis à une cicatrice indélébile. Il est à remarquer, qu'entre temps, la paraffine de la primoinoculation s'est partiellement éliminée par suppuration.

Le cobaye 79 présentait une hypersensibilité cutanée absolument superposable à celle du cobaye précédent.

Ce qui ressort de cette expérience, c'est que la primoinoculation pratiquée avec des bacilles morts enrobés dans la paraffine est susceptible de créer une allergie chez le cobaye dont l'intensité est, et reste extraordinaire pendant vingt mois.

2^e SÉRIE: 20 cobayes

(5, 13, 19, 25, 30, 36, 37, 42, 43, 48, 49, 54, 55,
60, 61, 66, 67, 72, 78, 86)

Le 13-11-1936, on pratique une primoinoculation de bacilles de Koch morts, souche Bovine Vallée, enrobés dans la paraffine (technique d'inoculation habituelle).

6 cobayes succombent à des infections intercurrentes avant la date du 28-12-1936 (5, 25, 30, 61, 66, 67).

A partir du 2-11-1937, la cutiréaction se présente chez les 14 survivants de la façon suivante: 2 cobayes sont fortement allergiques, chez ces 2 cobayes l'intradermoréaction produit une escarre (37 et 48). 4 cobayes ont des cutiréactions négatives (49, 72,

78, 86). Les 8 autres présentent des cutiréactions moyennement positives (13, 19, 36, 42, 43, 54, 55, 60). Une nouvelle cutiréaction s'est montrée absolument identique le 3-5-1937. Dans cette série d'expériences, 4 cobayes sont restés anergiques. C'est la première fois que l'utilisation de la paraffine conduit à un résultat aussi exceptionnel, dont on ne parvient pas, d'ailleurs, à expliquer la cause.

L'inoculation d'épreuve est faite le 7-5-1937 à la dose de 1/1000 mgr. de bacilles de Koch vivants et virulents, souche Bovine I, ainsi que l'inoculation de 11 témoins, qui d'ailleurs serviront en cette qualité pour les autres expériences que nous apporterons ici.

L'adénopathie fait son apparition le 13^e jour chez 6 cobayes (36, 37, 42, 49, 60, 86) parmi lesquels un est fortement allergique (37) et deux sont anergiques (49, 86).

Le 19^e jour, on observe le début de l'adénopathie chez 3 cobayes (13, 43, 48) dont un fortement allergique (48).

Le 23^e jour, 2 cobayes n'ont pas encore présenté d'adénopathie (72, 78). Il est à remarquer que ces deux cobayes sont anergiques.

Les 11 témoins ont présenté une adénopathie

franche le 13^e jour. Cette adénopathie augmentait rapidement de volume; au 16^e jour le ganglion adhérait à la peau et s'ulcérait. A noter que cette ulcération précéda de quelques jours l'apparition du chancre qui survint entre le 18^e et le 23^e jour chez tous les témoins.

On peut déduire de ces expériences que sur 14 animaux préparés, 10 sont devenus allergiques. Cinq mois après la primoinoculation, la réinfection par des bacilles vivants et virulents a montré qu'un des cobayes préparés ne se trouvait pas, malgré une forte allergie, mieux défendu que les témoins. D'autre part, cette réinfection a permis de constater qu'au 23^e jour, 2 cobayes anergiques ne présentaient pas encore d'adénopathie.

De telles constatations ne semblent pas toutefois suffisantes pour discréditer définitivement la méthode employée pour apprécier le degré d'immunité du cobaye. Des constatations différentes viennent corriger, en effet, les résultats défavorables que nous venons de signaler. C'est ainsi que sur 14 cobayes, 2 seulement ont présenté un chancre typique, 6 autres ne présentaient qu'une induration à l'endroit de l'injection infectante et les 6 derniers ne portaient aucune trace au point où l'inoculation a eu lieu.

3^e SÉRIE: 4 cobayes (20, 31, 79, 96)

Le 31-1-1936, on prépare 4 cobayes, 2 par une injection de bacilles de Koch morts, variante S d'une souche humaine (20 et 79), 2 par la variante R de la même souche (31 et 96) (technique d'inoculation habituelle).

Le 3-11-1936, le cobaye 79 (S), succombe par suite d'une faute de technique; l'injection avait été poussée au voisinage de la colonne vertébrale.

Le cobaye 20 (S) succombe le 13-7-1936 à la suite d'un accident indépendant de nos expériences. Il avait présenté, jusqu'à cette date, les réactions allergiques suivantes: 16-2-1936=0, 23-3=+.

Le cobaye 96 (R) succombe le 24-12-1936 à une infection intercurrente. L'évolution de son allergie se présente comme suit: 26-2-36=+, 23-3=++, 24-4=++++, 19-8=++++, 24-10=++++,

Le cobaye 31 (R) fait l'évolution de son allergie de la façon suivante: 16-4-1936=+, 23-3=+, 21-4=++++, 19-8=+++ , 24-10=++++, 3-5-1937=++.

Nous avons adopté la méthode de notation suivante: réaction négative: 0, induration=+?; indu-

ration avec petite papule rouge=+; rougeur étendue sur toute l'induration =++; petite tache d'ischémie centrale=+++; escarre=++++.

Le cobaye 31 a donc présenté une allergie forte qui s'est maintenue pendant 15 mois. Comme les précédents, il a été réinoculé le 7-5-1937 à la dose de 1/1.000 de mgr. de souche Bovine I vivante et virulente. Malgré la forte allergie qu'il présentait au moment de la réinoculation, l'adénopathie survenait chez ce cobaye en même temps que chez les témoins, c'est-à-dire en 13 jours. Au 23^e jour, alors que tous les témoins présentaient un chancre d'inoculation, il n'y avait pas de trace d'induration au niveau de l'injection infectante, chez ce cobaye préparé.

6° PRIMAINOCULATION PRATiquÉE AVEC DES BACILLES DE KOCH MORTS ÉMULSIONNÉS DANS DES HUILES VÉGÉTALES (3 SÉRIES D'EXPÉRIENCES.)

1^{re} SÉRIE: 9 cobayes (8, 9, 16, 29, 36, 76, 82, 90, 97)

Le 14-2-1936, on fait des inoculations avec des bacilles de Koch morts (souche du D^r Coulaud), émulsionnés dans l'huile d'olive neutralisée.

Cinq cobayes succombent à des infections intercurrentes. Le 90 fait une véritable tuberculose mi-

liaire à bacilles morts. Le cobaye 36 meurt d'un abcès caséeux du poumon dû vraisemblablement à la migration.

L'allergie du *cobaye* 76 est la suivante:
9-3-1936=0, 23-4=+, 18-5=++++, le 15-6=+,
le 19-8=++, le 24-10=++, 1-1-1937=++,
5-5=+.

Cobaye 8: 9-3-1936=+, 23-4, 18-5, 15-6,
19-8=++++, 24-10=++, 1-1-1937=+, 5-5=+.

L'allergie du cobaye 76 s'est manifestée dans les trois premiers mois par des cutiréactions à la tuberculine très intenses. Le cobaye 8 a durant les 6 premiers mois présenté des cutiréactions extraordinairement intenses. Par la suite, les réactions de ces deux cobayes sont devenues plus faibles.

Inoculés le 7-5-193 par un millièrme de mgr. de bacilles de Koch vivants et virulents, souche Bovine I, ils ont présenté le début d'adénopathie le 19^e jour (cobaye 8) et le 21^e jour (cobaye 76).

Ni l'un ni l'autre n'ont encore fait de chancre d'inoculation le 23^e jour, tandis que ce chancre a déjà apparu chez tous les témoins.

2^e SÉRIE: 10 cobayes

(21, 27, 30, 45, 51, 57, 63, 75, 80, 81)

Le 14-2-1936, on fait des inoculations avec des bacilles de Koch morts (souche D' Coulaud), émulsionnés dans l'huile de ricin. Le choix de l'huile de ricin s'est imposé à notre esprit en raison des réactions légèrement irritantes que provoque cette substance au contact des tissus.

L'évolution de l'allergie s'est faite de la façon suivante :

Cobaye 51: 29-2-1936, 9-3=++++, 23-4, 18-5, 15-6, 19-8=++, 24-10=+, 1-1-1937=+?, 5-5=+++ (petite escarre). Donc d'emblée, forte allergie qui persiste par la suite.

Cobaye 81: 29-2=+, 23-3=++, 18-5=+, 15-6=++++, 24-10=+?, 1-1-1937=+?, 5-5=+, donc allergie forte au début, s'atténuant par la suite.

L'injection de bacilles morts émulsionnés dans l'huile de ricin ne démontre pas que l'allergie qui en découle est plus intense que celle que l'on obtient au moyen d'huile d'olive neutre.

A l'inoculation d'épreuve par des bacilles vivants et virulents, les cobayes ont réagi de la façon suivante : tandis que le 13^e jour tous les témoins ont

présenté une adénopathie, un retard dans l'apparition de l'adénopathie a été noté pour les animaux préparés. Le 51 et le 81 ont présenté un ganglion, le premier le 21^e jour, le second le 19^e jour. Au 23^e jour, les deux animaux préparés n'ont pas encore fait de chancre d'inoculation.

3^e SÉRIE: 9 cobayes

(20, 22, 23, 39, 88, 96, 98, 99, 100)

Le 15-2-1936, on pratique une primoinoculation avec des bacilles morts émulsionnés dans l'huile d'olive rance, contenant 7 gr. 33 d'acide oléique par litre (souche D^r Coulaud).

Quatre cobayes succombent à des infections intercurrentes,

Chez les 5 survivants, l'évolution de l'allergie est la suivante :

Cobaye 23: 29-2-1936=+?, 9-3=++++, 24-4=0, 18-5=+, 15-6=+?, 19-8=+, 24-10=+?, 1-1-1937=+, 5-5=+?.

Cobaye 98: 29-2-1936=+?, 9-3, 23-4=+, 18-5=++, 15-6=+?, 19-8, 29-8=+, 24-10=+, 1-1-1937=0, 5-5=+?.

Cobaye 99: 29-2-1936=+, 9-3=++++, 23-4,

18-5, 15-6, 19-8=+, 24-10=++, 1-1-1937=0, 5-5=+?

Cobaye 22: 29-2-1936=+, 9-3=+, 24-3=++, 18-5=++++, 15-6=0, 19-8=+, 24-10=++, 1-1-1937=+, 5-5=+.

Cobaye 96 : 29-2-1936=++++, 24-3, 18-5=++++, 19-8, 24-10=++, 1-1-1937=+, 5-5=+.

Les inoculations d'épreuve par des bacilles vivants et virulents sont pratiquées le 7-5-1937 à la dose de 1/1000 de mgr. de la souche Bovine I. C'est chez le cobaye 98 qu'apparaît le plus rapidement l'adénopathie en treize jour, c'est-à-dire en même temps que chez les témoins.

L'hypersensibilité cutanée de ce cobaye a été très moyenne au début et faible par la suite.

L'allergie du cobaye 96 était d'emblée très forte. Cette allergie s'est maintenue pendant 4 mois. L'adénopathie est apparue le 17^e jour.

Chez les cobayes 23 et 99 les ganglions ont apparu le 19^e jour. Tous les deux avaient une allergie assez forte dans les premiers mois qui suivirent la primo-inoculation; cependant, au moment de l'infection d'épreuve, l'hypersensibilité cutanée a pratiquement disparu.

Par contre, le cobaye 22, quoique n'étant pas

particulièrement allergique, présentait un retard de 23 jours.

Cette expérience a permis de constater que l'huile d'olive rance n'était pas un meilleur excipient que l'huile d'olive neutre, ou l'huile de ricin.

La sensibilité à la tuberculine qu'ont présenté les cobayes ainsi préparés a été d'une manière générale très importante durant les premiers mois qui ont suivi la primoinoculation. Par la suite, cette allergie a diminué d'une façon régulière et au 15^e mois les réactions cutanées de la plupart des animaux sont devenues très faibles. Néanmoins, l'inoculation d'épreuve a permis de constater qu'il existait un certain degré de prémunition; sur un lot de 5 cobayes un seul a présenté l'adénopathie simultanément avec les témoins, tandis qu'aucun de ces animaux n'a présenté de chancre d'inoculation au moment où celui-ci apparut chez chacun des 11 témoins.

(Travail du laboratoire du service du D^r Rist à l'hôpital Laënnec.)

CONCLUSIONS

1° Les bacilles de Koch enrobés dans la paraffine et injectés, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les muscles de la nuque des cobayes à une température variant entre 45° et 60° provoquent chez ces animaux un état d'allergie tuberculinique d'une intensité extraordinaire et d'une durée pratiquement indéfinie.

Avec l'allergie apparaît parallèlement une vaccination relative. Très net à son début, cet état de vaccination fléchit rapidement pour devenir de plus en plus faible. Cependant, si au bout d'un certain temps la vaccination relative des animaux préparés devient très difficile à déceler, le procédé de Bruno Lange permet de constater qu'elle ne disparaît presque jamais complètement.

2° Les bacilles de Koch morts, émulsionnés dans différentes huiles végétales (en l'espèce l'huile d'olive neutralisée, l'huile d'olive rance, l'huile de ricin) et

injectés comme il a été dit, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les muscles de la nuque des cobayes, confèrent généralement à ces animaux un état d'allergie tuberculinique très marqué.

Les réactions cutanées qui sont d'emblée très fortes, s'affaiblissent bientôt pour devenir, dans la plupart des cas, insignifiantes au bout de quelques mois. Ultérieurement, cette allergie peut même disparaître complètement.

En vue de découvrir chez les animaux ainsi préparés un état de vaccination relative, nous les avons soumis à une infection d'épreuve au moment où leur hypersensibilité à la tuberculine était devenue faible ou nulle. Cette épreuve nous a permis de constater que la vaccination relative de ces cobayes est au moins aussi nette, sinon plus, que celle des animaux préparés avec les bacilles de Koch morts enrobés dans la paraffine.

3° De l'ensemble des faits constatés, il semble résulter qu'en matière de tuberculose expérimentale l'intensité de l'allergie ne permet pas d'évaluer le degré de résistance à l'infection d'épreuve, lorsque cette infection d'épreuve est pratiquée longtemps après l'injection allergisante; que d'autre part toute atténuation de l'hypersensibilité tuberculinique, voire même son effacement, n'entraîne pas nécessairement la disparition complète de la vaccination relative. Ce

dernier phénomène est même plus net si on utilise une méthode sensible, celle de B. Lange, qui vise à déceler le début de l'adénopathie de la région correspondante à l'inoculation.

Enfin, si l'allergie que l'on obtient par l'inoculation de bacilles morts émulsionnés dans les huiles végétales se distingue de l'allergie que provoquent les bacilles morts dont le vecteur est la paraffine, par une moindre durée à l'hypersensibilité tuberculinique, la vaccination relative par contre paraît être d'un degré sensiblement équivalent.

Vu : Le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu : Le Président,

M. DEBRÉ,

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Allauzan Louis.* — Des tumeurs consécutives aux injections d'huile de vaseline camphrée. — Thèse de Lyon 1920-21.
- Boquet A. et Bretey I.* — Sur le développement de l'allergie provoquée chez le cobaye par les bacilles morts. — C.R. S.B. 1933-113-1127.
- Sur le développement de l'allergie chez le cobaye tuberculeux. — C.R. S.B. 1933-807.
- Boquet A. et Nègre L.* — Sur l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de Koch dans la tuberculose expérimentale. — Ann. I. P. 1926-40-11.
- Boquet A. et Sandor G.* — Essais de sensibilisation du cobaye par les protéïdes des milieux de culture du B. de K. — C.R. S.B. 1933-34.
- Borrel A.* — Nécrotuberculose et sensibilisation par bacilles tuberculeux morts. — Bull. de la Soc. de path. Exot. 1908-I-420.
- Bordet P.* — Contribution à l'étude de l'allergie. — Ann. I.P. 1935-56-325; 1936-57-375.
- Brissy G.* — Recherche exp. sur les injections intra-

musculaires d'huile grise. — Thèse de Paris 1907-1908.

Comstock. — Some experiments with paraffin. — Med. Records 1902-XI.

Coulaud E. — Bacilles morts et réaction tuberculeuse. — C.R. S.B. 1923-89-1023.

— Etat allergique durable obtenu chez les animaux de laboratoire, par injection sous-cutanée de bacilles tuberculeux morts, enrobés dans la paraffine solide. — Rev. de la Tub. 1934-II-850.

— Caractères de l'état allergique observés chez les animaux de laboratoire après injection de bacilles de Koch tués, enrobés dans la paraffine. — C.R. S.B. 1935-119-368.

— Caractères de l'immunité relative obtenue chez les animaux de laboratoire par injection de bacilles de Koch tués, enrobés dans la paraffine. — C.R. S.B. 1935-119-463.

— Allergie réalisée avec des bacilles tuberculeux et morveux, enrobés dans la paraffine. Pouvoir vaccinant des bacilles de Koch ainsi préparés. — Bull. Ac. Méd. 1936-115-232.

— Essais de vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose avec des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans la paraffine solide. — Rev. Tub. 1935-10-1181.

- Etude expérimentale des rapports entre l'allergie et l'immunité. — Rev. Tub. 1936-10-1190.
- Crawford.* — Sensibilité à la tuberculine provoquée par les bacilles morts. — Some Vet. Ass. 67, nov. 1923.
- Daremborg.* — Les injections sous-cutanées d'huile chez les cobayes et les lapins. — C. R. Soc. B. 1888-702.
- Debré et Bonnet.* — Surinfection du cobaye tub. avant et après l'établissement de l'allergie. — C.R. S.B. 1922-87-449.
- La surinf. tub. exp. — Journ. méd. français, 1922-11.
- Debré, Paraf, Dantrebande.* — La période antiallergique dans la tuberculose. — Ann. de Méd. 1921-9.
- Debonera G. Tzortzakis et E. Falchetti.* — Inflammation et phénomène de Schwartzman. — C.R. S.B. 1932-109-24.
- Favre et Civatte.* — Le vaserinome ganglionnaire. C.R. S.B. 1921-134-8.
- Gersuny.* — Uber eine subktane Prothèse. — Zeitsch. f. Heilkunde 1900-I-9.
- Jacob O.* — Tumeurs consécutives à l'injection d'huile camphrée préparée avec de l'huile de vaseline. — C.R. B. 1917-80-371.

Juckuff Emile. — Ueber die Verbreitung subcutan beigebrachter mit den Gewebsaeften nicht mischbarer Fluessigkeiten in tierischen Organismen. — Arch. f. exp. Path. 1893-32-124.

Kirschner I. — Paraffin — Injektion in menschliche Gewebe. Virch. Arch. path. A. Ph. 1905-182-339.

Knaub André. — Les abus et les inconvénients des injections d'huile camphrée. — Thèse Lyon 1920-21.

Krompecher E. — Recherche sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculiniques. — Ann. I.P. 1900-14-723.

Laclevetine René. — Accidents consécutifs aux injections sous-cutanées d'huile camphrée. — Thèse Toulouse 1921-22.

Lagrange E. et M. T. — Sur la diversité d'action de la lanoline et du tapioca sur quelques germes pathogènes. — C.R. S.B. 1935-390.

— Essais d'immunisation du cobaye contre le bacille tub. au moyen de bacilles formolés. — C.R. S.B. 1935-701.

Lange Bruno. — Zur Frage der Virulenz der bei menschlicher und tierischer Tuberkulose vorkommenden Tuberkelbazillen. Zeit. für tub. 1930. — Fasc. 1, 2.

Le Carpentier Dubosque René. — De la nature tuber-

culeuse de certaines pseudo-tumeurs consécutives à l'injection sous-cutanée de paraffine ou d'huile irritantes. — Thèse de Paris 1920-21.

Letulle-Alglave. — Pseudotumeurs. — Bull. de l'A. de Méd. 1920.

Nasta M. — Action des intradermoréactions répétées à la tuberculine par l'évolution de la tuberculose exp. du cobaye. — C.R. S.B. 1927.

Piechaud. — Réactions du tissu conjonctif aux injections sous-cutanées d'huiles minérales. Les vaselinomes. — Thèse de Bordeaux 1920-1921.

Prudden et Hodenpyl. — Etude sur l'action des bactéries morts sur l'organisme vivant. — New-York Med. Jour. 20-VI-1891.

Rist et Rolland. — Etude sur la réinfection tuberculeuse. — Ann. de Méd. 1914-2.

Rolland. — Etudes sur le phénomène de Koch et la réinfection tuberculeuse. — Thèse de Paris 1914.

Rival Charles. — Lésions inflammatoires par l'huile de vaseline en injections sous-cutanées. — Thèse Paris 1920-21.

Saënz A. — Réaction tuberculinique hémorragique particulièrement intense obtenue chez des cobayes par inoculation de bacilles tub. morts enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. Soc. B. 1936-957.

— Etat d'allergie intense révélée par l'étude de la sensibilité tuberculinique et du phénomène de Koch chez les cobayes inoculés avec des variétés

- R. et S. de bacilles aviaires morts enrobés dans de l'huile de vaseline. — C.R. Soc. B. 1936-1561.
- Etat d'allergie intense, rapide et durable, conféré au cobaye par ingestion de bacilles tub. enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.S. 1935-120-870.
- Accroissement de l'état allergique et titrage de la sensibilité tuberculinique conférés au cobaye par l'inoculation sous-cutanée de bacilles tub. morts enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.B. 1935-120-1050.
- Accroissement de l'état allergique conféré au cobaye par inoculation de bacilles paratuberculeux, morveux, de Mallassez Vignal et de Brucella, morts enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.B. 1936-122-911.
- Caractères des réactions allergiques déterminées par des bacilles morts isolés de cobayes neufs et enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.B. 1937-124-887.
- Degré d'allergie conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles tub. morts enrobés dans des excipients gras d'origine végétale ou animale. — C.R. S.B. 1937-124-338.
- Retard de la dispersion des germes de surinfection chez les cobayes préparés avec des bacilles

tub. morts enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.B. 1937-124-1161.

- Dispersion des bacilles de surinfection inoculés par voie intradermique chez les cobayes préparés avec des bacilles tub. morts enrobés dans l'huile de vaseline. — C.R. S.B. 1937-125-98.

Sakurane R. — Uber das Schicksal Subkutan injizierten Substanzen, insbesondere des Paraffines. — Arch. f. dermat. u. Syph. 1906-80-401.

- Zur Histopathologie der Paraffinprothese. — Arch. f. Derm. u. Syph. 1907-88-291.

Troisiers et M. Monnerot Dumain. — Les limites de la spécialité de la cutiréaction tuberculinique. — R. de la Tub. 1930-9-425.

Vallée H. — De la prévention contre la tuberculose et diverses infections chroniques. — Recueil de Méd. vétérinaire 1924-50-513.

Vallée H. — Bacille tuberculeux et excipient irrésorbable. — C.R. A. Sciences 1924-178-152.

